

Cèl·lules pluripotents induïdes: Retorn als orígens

Garcia Vidal, Edurne

Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Espanya.



Introducció

Les cèl·lules pluripotents induïdes (**iPSC**) són un tipus cel·lular capaç de diferenciar-se en qualsevol cèl·lula de qualsevol llinatge cel·lular embrionari. El principal avantatge que representen en vers les cèl·lules mare és que aquestes poden obtenir-se a partir de cèl·lules diferenciades, evitant els problemes ètics que suposa l'ús d'embrions per l'obtenció de cèl·lules pluripotents, així com el rebuig ocasionat en casos de transplantament, ja que poden obtenir-se del mateix organisme que necessitaria el tractament. Aquest treball es proposa aprofundir sobre les diferents tècniques de reprogramació cel·lular, així com els mètodes de comprovació actuals.

1. Història

Al 2006, el grup de Shinya Yamanaka va generar les primeres iPSC, a partir de fibroblast de ratolins. Un any després, es va assolir amb cèl·lules humanes. La generació d'aquestes cèl·lules es va fer a partir de la introducció de quatre gens: Oct4, Sox2, Klf4 i c-Myc (també anomenats OSKM); que es sabia que estaven implicats en el manteniment de la pluripotència i el silenciament de processos de diferenciació.

Més tard es va veure que la combinació de diferents gens també podia reprogramar els fibroblasts.

2. Inducció de la pluripotència

Per tal d'introduir els diferents factors de pluripotència, i així aconseguir la reprogramació cel·lular, es poden fer servir diverses tècniques. Les actualment emprades són:

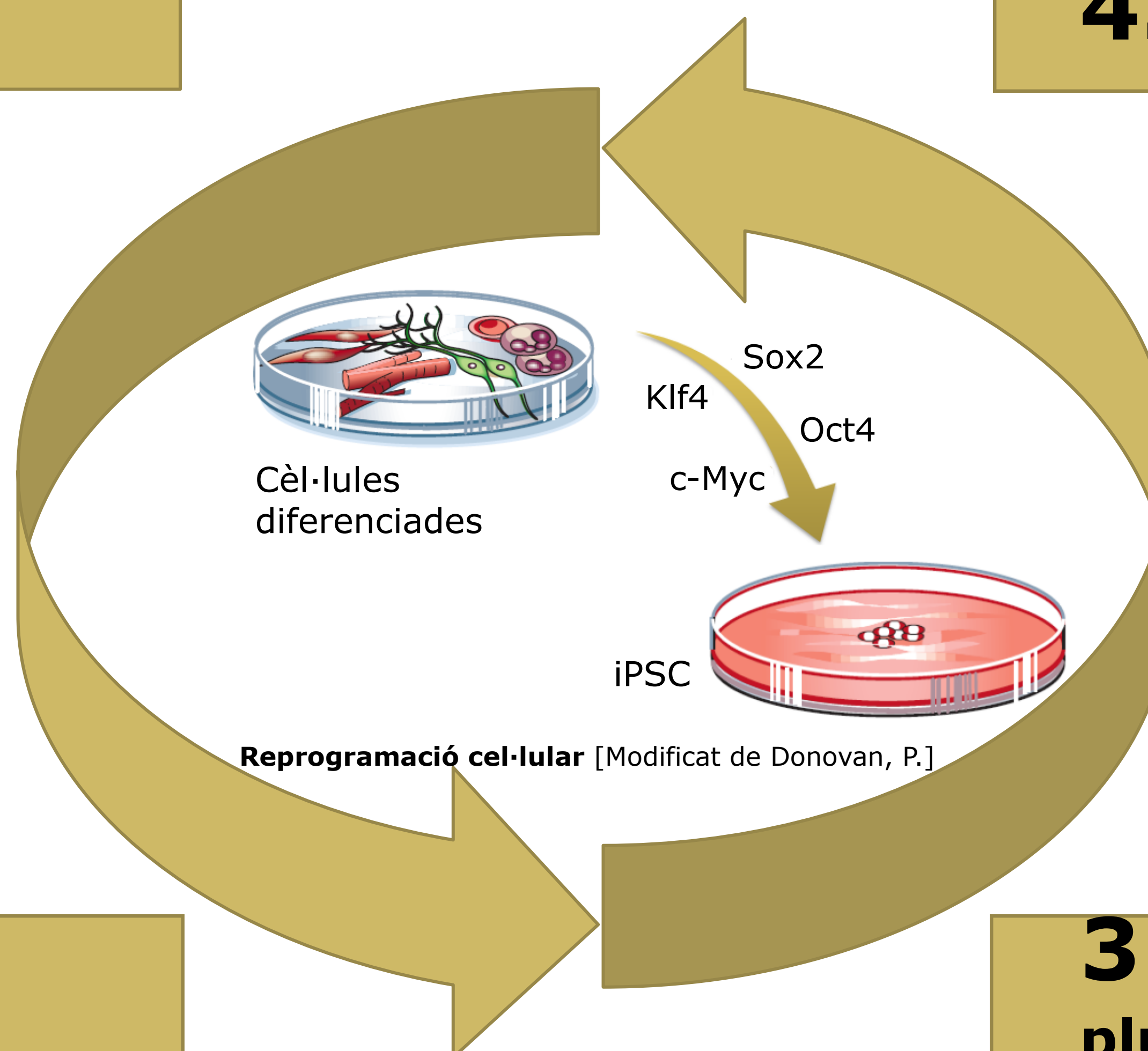
4. Aplicacions i usos

Les possibilitats que ofereixen, i el motiu pel qual es pensa que aquestes cèl·lules poden ser una promesa per a la medicina regenerativa, són:

- ❑ Transplantament al propi pacient del qual s'han obtingut, directament o amb l'eliminació prèvia d'una mutació que causava alguna anomalia.
- ❑ Font d'obtenció de qualsevol cèl·lula somàtica per tal d'estudiar els mecanismes moleculars d'una malaltia abans de que s'observi el fenotip.
- ❑ Obtenció de cultius cel·lulars per generar nous fàrmacs i cribratges.

3. Comprovació de la pluripotència

Son poques les cèl·lules que, després d'afegir els vectors de reprogramació, tornen a l'estat de pluripotència. Per identificar-les es fan servir diferents mètodes.



	Retrovirus: Integrables Eficiència: 0,001-0,5% Lentivirus: Integrables Induïbles i/o escindibles Eficiència: 0,1-1%
	Transposons: Integrables Escindibles Eficiència: 0,1% Plasmidis: No integrables Eficiència: 0,0001-0,001%
	Adenovirus: DNA no integrable Eficiència: 0,1% Molècules de RNA: No integrables Eficiència: 0,001-1% Proteïnes: No integrables Eficiència: 0,001-0,006%

Tècniques de reprogramació actuals. [Extret i modificat de González, F. et al.]

Taula. Mètodes de comprovació de la reprogramació

Tècnica	Limitació
Morfologia	Poc específic
Expressió de fosfatasa alcalina	Poc específic
Marcadors de pluripotència	Activats en cèl·lules parcialment reprogramades
Patró de metilació del DNA	Poden trobar-se en cèl·lules somàtiques
Independència a factors	Cal que els factors puguin silenciar-se completament
Capacitat de diferenciació	Falten protocols de diferenciació per alguns tipus cel·lulars
Silenciament retroviral	Exclusiu per reprogramació amb retrovirus
Formació de teratomes	No és quantitatiu
Desenvolupament de quimeres	Emmascarament d'anormalitats
Transmissió a línia germinal	Només es comprova la diferenciació a cèl·lules germinals
Complementació tetraploide	Mètode de baixa eficiència, tot i que es tracti de iPSC

Conclusions

- ❑ Cap de les tècniques de comprovació és suficientment eficaç per ser emprada per sí sola com a mètode de distinció entre iPSC i cèl·lules que no ho són. I, de fet, les més reveladores (formació de teratomes, quimeres i complementació tetraploide) no poden ser aplicades en humans.
- ❑ L'eficiència de les actuals tècniques de reprogramació és molt baixa, tot i que són eficaçes, i encara representen massa perills i inconvenients per al seu ús en humans, així com algunes inestabilitats que podrien afectar a cultius per l'estudi.
- ❑ Per a que les iPSC puguin ser la promesa de la medicina regenerativa que s'espera, cal cercar mètodes millors i optimitzar els actuals per tal de reduir riscos, millorar eficiències i, en definitiva, oferir una teràpia segura, estable i eficaç.

Mètodes

Per a dur a terme aquest treball m'he basat en recerca bibliogràfica relacionada amb el tema, a partir del PubMed i a partir de les referències d'altres articles emprats.

Referències

González, F; Boué, S and Izpisua, J. **Methods for making induced pluripotent stem cells: reprogramming à la carte**. Nature, 12, 231-242, 2011.
Stadtfield, M. and Hochedlinger, K. **Induced pluripotency: history, mechanisms, and applications**. Genes & development, 24, 2239-2263, 2008.
Yamanaka, S. **Induced Pluripotent Stem Cells: Past, Present, and Future**. Cell, 10, 678-684, 2012.